

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik, Mainz

Direktor: Prof.Dr.med.H.Leicher

Die Behandlung des
Säuglingsschnupfens
mit abschwellenden
Nasenn Mitteln
(Thermoelektrische
Untersuchungen)

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von

Katharina Marquardt

Mainz

- 1958 -

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik, Mainz

Direktor: Prof.Dr.med.H.Leicher

Die Behandlung des
Säuglingsschnupfens
mit abschwellenden
Nasenn Mitteln
(Thermoelektrische
Untersuchungen)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Katharina Marquardt
Mainz
- 1958 -

Referent: Priv.Doiz.Dr. Biesalski
Coreferent: Prof.Dr. Leicher
Dekan: Prof.Dr. Lang



Inhaltsübersicht

Anatomische, physiologische und klinische Vorbemerkungen.

A. Die thermoelektrische Meßmethode

B. Pharmakologie der gebräuchlichen Nasenmittel

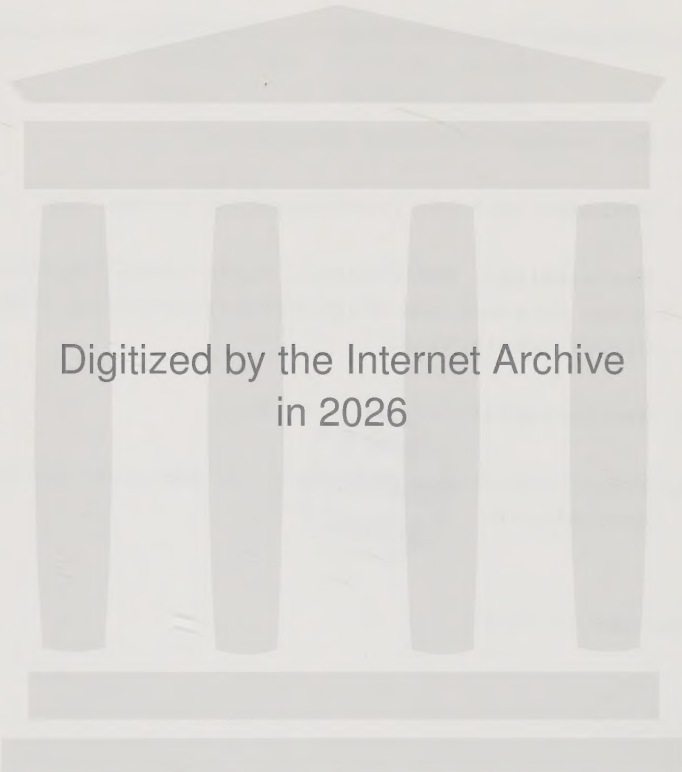
C. Pharmakologie von Otrivin, einer neuen sympathicomimetischen Substanz und klinische Beobachtungen nach lokaler Otrivinapplikation.

D. Temperaturverhältnisse der Nase

E. Thermoelektrische Messungen bei Anwendung abschwellender Nasenmittel.

Zusammenfassung

Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Anatomische, physiologische und klinische Vorbemerkungen

Die große physiologische Bedeutung einer freien Nasenatmung im Säuglingsalter ist allgemein bekannt. Umso erstaunlicher ist es, daß im Falle einer Verschwellung der Nase bei Infekten die unbedenkliche **und doch** ausreichende und dauerhafte medikamentöse Abschwellung und Befreiung der Nasenwege wie sie heute üblich ist, zahlreiche Fragen und Bedenken aufwirft.

Eine Verschwellung der Schleimhaut in den engen räumlichen Verhältnissen der Säuglingsnase, die nur 1 - 2 mm weite Lumina aufweist (Kowatschoff) und deren untere Muschel schon normalerweise den unteren und mittleren Nasengang so verschließt, daß er fast nicht mehr für die Atemluft durchgängig ist, kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Nasenatmung führen. Schon eine geringe Anschwellung der zarten und blutreichen Muschelschleimhaut und der beim Neugeborenen nur 6 mm weiten, ebenfalls von stark schwellbarer Schleimhaut umgebenen Choanen bedingt eine beträchtliche Einengung oder sogar den totalen Verschuß des nasalen Atemweges. Ein solches Atemhinderung zwingt den Säugling, durch den Mund zu atmen.

Durch eine behinderte Nasenatmung fallen die bekannten Schutzfunktionen der Nase fort, also die Anwärmung der Atemluft durch reflektorische Änderung der Schleimhautdurchblutung, die Anfeuchtung, Reinigung und Keimvernichtung, sowie die reflektorische Steuerung von Dauer und Tiefe der Inspiration, die wiederum Rückwirkung auf Kreislauf und Stoffwechsel haben.

Für den Säugling, der gleichzeitig trinkt und atmet, kommt außerdem hinzu, daß er nur noch in ungenügendem Maße Nahrung

aufnehmen kann, da er die Nahrungszufuhr ständig unterbrechen muß, um durch den Mund zu atmen. Die weiteren Folgen sind dann Ernährungsstörungen mit ihren Rückwirkungen auf das Gedeihen des Kindes und unter Umständen eine Mastitis der Mutter durch Rückstauung der Milch. Vor allem aber bereiten die verlegte Nasenatmung und rückgestautes Sekret einen idealen Boden für eine Ansiedlung und Vermehrung aller möglichen bakteriellen Keime.

Die geradezu lebenswichtige Bedeutung der Nasenatmung zeigt sich besonders bei frühgeborenen und atrophischen Säuglingen. Bei diesen lebensschwachen Kindern kann eine hochgradige Nasenverschwellung zu Atemnot bis zur Asphyxie führen, da solche Säuglinge oft überhaupt noch nicht fähig sind durch den Mund zu atmen. Bei dem sehr jungen Säugling nämlich genügt das Öffnen des Mundes zum Atmen **alleine nicht**. Die Zunge muß gleichzeitig aktiv nach vorn und unten bewegt werden, um dem Luftstrom Zugang zu den tieferen Atemwegen zu verschaffen. Dies ist nötig wegen des schräg der Pharynxwand anliegenden und relativ hochstehenden Zungengrundes, der bei der Inspiration durch den Mund an die hintere Pharynxwand angesogen wird, sofern die Zunge nicht nach vorn und unten bewegt worden ist. Dazu kommt noch ein physiologischer Hochstand der Epiglottis bei nicht descendiertem Larynx. Die Epiglottis schließt damit den Mundraum fast völlig gegen den Atemluftraum von Nase, Epipharynx und Pharynx ab. Die Kraft, die zur Mundatmung erforderliche Zungenstellung zustande zu bringen, fehlt aber dem noch schwachen Kind. Zusätzlich wird die Inspiration **noch** dadurch erschwert, daß Säuglinge mit verlegter Nasenatmung viel Luft schlucken (Usener), was zu einem Meteorismus führt.

Der Säuglingsschnupfen ist zu Beginn meist ein Virusinfekt, der dann zu einer bakteriellen Rhinitis wird (Mallou). Das klinische Bild der frühkindlichen Rhinitis ist abhängig vom

Zustand des lymphatischen Gewebes (Danieliwicz). Je älter das Kind wird umso aktiver wird seine Abwehrkraft. Beim Säugling ist der Schnupfen in den ersten Lebenswochen infolge der noch weitgehend inaktiven Abwehrlage eine schwere Allgemeinerkrankung, bei der sogar Todesfälle beobachtet wurden (Fanconi, Walgren u.a.). Die Viren breiten sich ungehindert über den ganzen Organismus aus und verursachen eine Schnupfenkrankheit, deren gefährlichstes Symptom eine Dyspepsie ist. Der durch die Allgemeinerkrankung und die schweren Durchfälle geschwächte Organismus ist besonders anfällig gegen jede Bakterieninfektion, die von dem weitgehend inaktiven Mesenchym oft nicht genügend aufgehalten wird und dann zu einer Sepsis führen kann. Hinzu kommt, daß in diesem Alter die Resorption von Erregergiften infolge der noch mangelhaften Zellabdichtung besonders leicht möglich ist (Mai). Je älter der Säugling wird, umso leichter verlaufen die allgemeinen Schnupfensymptome, während die Lokalsymptome an Nase und Rachen, wie Rhinitis und Tonsillitis, mehr im Vordergrund stehen. Die lokalen Entzündungsvorgänge an der Schleimhaut der oberen Luftwege übertreffen bereits beim älteren Säugling, ebenso wie beim Erwachsenen, die allgemeinen Erscheinungen der Infektion.

Aus den anatomischen, physiologischen und klinischen Vorbermerkungen geht die Wichtigkeit der Wiederherstellung des nasalen Atemweges bei der Rhinitis des Säuglings hervor. Damit ist zwar die allgemeine Schnupfenkrankheit nicht zu beeinflussen, es sind aber Komplikationen des Säuglingsschnupfens durch Superinfektion zu vermeiden, sowie Ernährungs- und Atemschwierigkeiten zu beheben.

A. Die thermoelektrische Meßmethode

Beziehungen zwischen Schleimhautdurchblutung und Schleimhauttemperatur.

Um den wichtigsten therapeutischen Faktor von Nasenmitteln für Kinder, nämlich die abschwellende Wirkung durch eine objektive Meßmethode feststellen zu können, wurden in einer Untersuchungsreihe von 209 Kindern (darunter 123 Säuglinge) und 16 Erwachsenen thermoelektrische Messungen an der Nasenschleimhaut durchgeführt.

Mit der elektrischen Temperaturmessung sollte der Durchblutungszustand der Schleimhaut festgestellt werden. Da Abschwellung der Schleimhaut einer kapillaren Gefäßkontraktion, also einer lokalen Minderdurchblutung gleichzusetzen ist, muß sich diese in einer erniedrigten Schleimhauttemperatur äußern.

Daß die Schleimhauttemperatur abhängig ist vom kreisenden Blut konnte schon Sunada durch Tierversuche beweisen. Jede Temperaturänderung muß also der Ausdruck einer verschiedenen starken Schleimhautdurchblutung und damit eines entsprechenden Kontraktions- bzw. Dilatationszustandes der Gefäße sein.

Wenn ein Nasenmittel durch Kapillarkontraktion die Schleimhaut abschwellt, müßte es demnach zu einer Senkung der Oberflächentemperatur kommen. Daß derartige Beziehungen bestehen, geht sowohl aus Angaben in der Literatur als auch aus den eigenen Untersuchungen hervor.

Beikert und auch Karashina gingen z.B. von folgender Versuchsanordnung aus: Sie führten durch Abkühlung im Nacken und auf dem Nasenrücken eine Gefäßkontraktion herbei. Die Temperaturerniedrigung von 1 - 2 Grad C, die Karashina dabei feststellte, konnte Beikert als An- und Abschwellung der Nasenschleimhaut objektivieren, indem er das Nasenlumen zwischen Septum und Kopf der unteren Muschel mit Knopfsonden ausmaß. Beikert prüfte aber auch die Temperatur mit Kupfer-Konstantanelektroden und konnte dabei beobachten, daß die Temperatursenkung einer Abschwellung der Schleimhaut entsprach.

Sunada stellte fest, daß bei Verengerung der Nase eine Temperaturerhöhung eintritt und bei einer Erweiterung des Nasenlumens eine Temperatursenkung. Diesen Angaben entsprechen eigene Temperaturbefunde, die wir bei Kindern mit einer verlegenden Septumdeviation erheben konnten. Es herrschten nämlich auf der eingeeengten Nasenseite bis zu 1,5 Grad höhere Temperaturwerte als auf der freien Gegenseite.

Wir konnten weiter feststellen, daß ältere Kinder mit einer Nasenverschwellung, die nach Applikation eines abschwellenden Nasenmittels besser Luft bekamen, gleichzeitig auch eine Temperatursenkung an der Nasenschleimhaut aufwiesen.

Besonders bei sympathicomimetisch wirkenden Pharmaka, wie z.B. Suprarenin, zeigte sich rhinoskopisch eine deutliche Verkleinerung der Muscheln. Dieser Zustand ließ sich thermoelektrisch in einer **niedrigeren** Schleimhauttemperatur objektivieren.

Auch durch Messung der Lufttemperatur und der Schleimhauttemperatur nach Gabe eines abschwellenden Mittels konnten zwei parallel verlaufende Kurven erhalten werden.

Gefäßkontraktion, Temperatursenkung und Abschwellung der Schleimhaut sind daher im Hinblick auf unsere Untersuchungen begrifflich gleichzusetzen.

Eigene Versuchsanordnung

Wir verwendeten für die Untersuchungen ein Eisen-Konstantan-element, das aus einer 1,5mm starken und etwa 20cm langen Meßsonde bestand und das an ein hochempfindliches Spiegelgalvanometer angeschlossen war (Firma Hartmann und Braun, Frankfurt/Main). Die Metalldrähte des Elements waren mit einer Kunststoffhülle überzogen, an deren einem Ende die Lötstelle etwa in Stecknadelkopfgröße herausragte. Als Vergleichstemperatur diente an einer zweiten Lötstelle die Zimmertemperatur, die an einem **Quecksilberthermometer** abgelesen wurde. Wenn diese sich nur geringfügig geändert hatte, konnte sie an der Skala des Galvanometers nachreguliert werden. War auf diese Weise eine Bezugstemperatur eingestellt, so zeigte das Instrument die Absolutwerte der mit dem Thermoelement gemessenen Temperatur an.

Vorteile der thermoelektrischen Meßmethode gegenüber der Temperaturmessung mit dem Quecksilberthermometer.

Bei dem zur Temperaturmessung üblichen Quecksilberthermometer kommt es zu einem größeren Wärmeentzug der zu messenden Stelle. Mit dem Thermoelement dagegen können punktförmig und dementsprechend ohne wesentlichen Wärmeentzug Temperaturwerte abgenommen werden. Bei der Messung von Schleimhauttemperaturen ist schon nach wenigen Sekunden die **Endtemperatur** abzulesen. An der trockenen äußeren Haut ist der Endwert nach etwa 1/2 Minute erreicht. Besonders wichtig für die Untersuchungen in der engen Säuglingsnase ist dazu die Größe

und Biegsamkeit der Meßsonde. Aus dem Gesagten ergibt sich die größere Genauigkeit des Temperaturwertes, den man mit der thermoelektrischen Meßsonde erhalten hat.

Untersuchungstechnik

Ohne zunächst die Schleimhaut zu berühren wurde bei unseren Untersuchungen der Meßfühler in die Nase eingeführt, sodaß zunächst kein Berührungsreiz eine Schleimhautreaktion hervorrufen konnte, der die Meßwerte beeinflusste. Die Sonde wurde nach dem Einführen mit geringem, gleichmäßigem Druck gegen die Schleimhaut gehalten und die Temperatur abgelesen sobald der Lichtzeiger auf der Skala des Spiegelgalvanometers zum Stehen gekommen war. Wegen der äußerst geringen Trägheit war dies schon nach wenigen Sekunden möglich. Respiratorische Temperaturschwankungen konnten verhindert werden, indem man ältere Kinder aufforderte, für kurze Zeit nicht zu atmen, wobei besonders darauf zu achten war, daß die Kinder dabei nicht preßten, was eine stärkere Hyperämie hätte hervorrufen können. Bei Säuglingen wurden die Temperaturwerte ebenfalls möglichst in einer Atempause gewonnen. Die Messung der Atemlufttemperatur für sich war bei vielen Kindern und den meisten Säuglingen allerdings nicht möglich. Sie war nur bei einigen älteren Kindern abzulesen, die ruhig atmeten und sich nicht bewegten. Atmeten die Kinder schneller, so war die Lufttemperatur niedriger als bei langsamer Atmung. War die Sonde durch Nasensekret feucht geworden, so bewirkte der Atemstrom zusammen mit der entstehenden Verdunstungskälte eine stärkere Temperatursenkung. Bei drei ruhigen Säuglingen konnten gleichzeitig Schleimhaut- und Lufttemperatur gemessen werden. Es wurden dabei, wie bei den älteren Kindern, zwei parallel verlaufende Kurven erhalten.

Fehlerquellen der Untersuchungstechnik und ihre Ausschaltung

Die Nase ist ein Reflexorgan, das eine besonders ausgeprägte Kitzelempfindlichkeit hat (Schriever und Strughold). Schon ein geringer Reiz löst starke Reflexreaktionen aus, zu denen auch eine Änderung der subepithelialen Schleimhautdurchblutung gehört.

Eine Änderung der Durchblutung auf taktile Reize konnte Beikert in Form einer Anschwellung der Muscheln beobachten. Demgegenüber zeigte sich in den eigenen Untersuchungen, daß eher eine Mehrdurchblutung und ein Temperaturanstieg bei Berührung verursacht wird. Dies bestätigen auch die Messungen von Wyt, der als Fremdkörperreaktion eine Temperaturerhöhung feststellte. Außerdem ist in der umfangreichen Arbeit Messerklingers über die Schleimhaut der oberen Luftwege von der Anschwellung der Nasenschleimhaut die Rede, die als Teil des nasociliaren Reflexes durch Berühren der Nasenschleimhaut in den sensiblen Zonen des mittleren Nasenganges und der Regio sphenopalatina hervorgerufen wird. Die Durchblutungsänderung der Nasenschleimhaut auf Berührungsreize ist eine Fremdkörperreaktion, die als Schutz Einrichtung der Nase zu werten ist und vom Trigeminus ausgelöst wird (Gaules).

Um derartige Nebenreaktionen zu vermeiden wurde zunächst eine Oberflächenanästhesie mit Pantocain versucht. Die Fremdkörperreaktion trat daraufhin in den meisten Fällen nicht mehr auf. Pantocain (2%) änderte die Temperaturwerte der Nasenschleimhaut in der Weise, daß es bei 5 getesteten Kindern zu einem Temperaturanstieg, bei 2 zu einer Temperatursenkung kam. Dies bedeutete aber, daß eine unkontrollierbare Beeinflussung der eigentlichen Meßwerte stattgefunden hatte. Ausser diesem Nachteil ist bekannt, daß Pantocain die Cilienbewegung hemmt, was die Schleimhautfunktion beeinträchtigt.

Für die Resorption des zu prüfenden Nasenmittels sind daher von vorneherein unübersichtliche Verhältnisse geschaffen.

Wurde zur Anästhesie das auf der Basis des oberflächenaktiven Proteinderivates Adhaegon aufgebaute Adhaecain (Heyden) verwendet, so konnte nach unseren Untersuchungen an einigen Kindern und Säuglingen keine Beeinflussung der Temperaturverhältnisse der Nasenschleimhaut festgestellt werden. Eine veränderte Resorption verschiedener Nasenmittel konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Ein Nasenmittel entfaltete die gleiche Abschwellwirkung bei der normalen wie auch bei der mit Adhaecain vorbehandelten Nasenschleimhaut, wie weitere Untersuchungen ergaben. Es wurde **jeweils** ein Tropfen Adhaecain einige Minuten vor Beginn der eigentlichen Messungen in jede Nasenseite gegeben. Trotzdem wurde der Berührungreiz so diskret wie möglich gestaltet, was nach einiger Übung möglich war. Temperaturnebenreaktionen infolge von Berührungsreizen konnten so weitgehend vermieden werden.

Trotzdem konnten manche Einzelergebnisse nicht verwertet werden, da es zu einer Durchblutungsänderung durch Niesen, Schreien und **Pressen** kam. Es mußte dann abgewartet und nachkontrolliert werden.

Kurve I - VI

Mitunter war bei jungen und besonders **ängstlichen** Kindern ein plötzlicher ohne ersichtlichen Grund eintretender Temperaturanstieg nur durch eine psychische Beeinflussung der Durchblutungsgröße der Nasenschleimhaut zu erklären. Sobald das Kind von der Harmlosigkeit der Untersuchung überzeugt war, trat keine Hyperämie mehr ein.

Nach Tanaka ist im Schlaf die Reflexerregbarkeit stark vermindert. Dies konnte in den eignen Untersuchungen bestätigt und verwertet werden. Tief schlafende Säuglinge haben auf Berührungsreize fast nie geniest oder Abwehrreaktionen gezeigt. Es wurden daher, wenn möglich, schlafende Säuglinge untersucht.

B. Pharmakologie der gebräuchlichen Nasenmittel.

Um nun einen Überblick über die therapeutische Wirksamkeit von Nasenmitteln zu bekommen, die heute in der Säuglingspraxis vor allem verwendet werden, wurde zunächst das pharmakologische Verhalten der einzelnen Gruppen von Nasenmitteln näher betrachtet.

Alle Nasenmittel mit einer Trägersubstanz aus fettem Öl sind wegen der sog. Lipoidpneumonie nach Aspiration besonders bei atrophischen Neugeborenen und Frühgeborenen eine Gefahrenquelle. Aber auch bei kräftigen Säuglingen kann eine Überdosierung mit öligen Mitteln zu der gefürchteten Ölpneumonie führen, da das Öl an dem senkrechten Nasenboden des liegenden Kindes in den Pharynx gleitet und von dort in die Trachea gelangen kann. Besonders unangenehm sind die Paraffinpneumonien, deretwegen in vielen Ländern paraffinhaltige Schnupfenmittel für Kleinkinder und Säuglinge verboten sind. Auch die fetthaltigen Nasensalben gehören zu dieser Gruppe von Nasenmitteln. Sie haben noch dazu den Nachteil, daß sie sich wegen ihrer hohen Viskosität meist schlecht auf der Schleimhaut verteilen.

Aus neuen Untersuchungen von Naumann geht hervor, daß ölige Lösungen eine sehr geringe Verweildauer auf der Nasenschleimhaut haben. Nach Naumann werden ölige Lösungen samt ihren

Wirkstoffen mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,5 bis 1 cm/min vom Flimmerepithel abtransportiert. Somit können fett-haltige Nasenmittel therapeutisch nur zu einem sehr kleinen Teil wirksam werden.

Breuninger machte ebenfalls Untersuchungen über das Verhalten öligler Substanzen auf der Nasenschleimhaut. Er stellte dabei ein relativ langes Verweilen von Öl und Paraffinöl auf der Nasenschleimhaut fest. Nach diesen Untersuchungen bilden Öl und Nasenschleim eine relativ stabile Emulsion. Diese kommt in direkten Kontakt mit der Nasenschleimhaut, sodaß die im Öl gelösten Substanzen auf der Schleimhaut wirksam werden können.

Die Untersuchungsergebnisse Breuningers stimmen nicht mit den Beobachtungen Naumanns und den eigenen thermoelektrischen Meßresultaten überein.

Von den ätherischen Ölen kommen als Nasenmittel vor allem der Kamillenwirkstoff **Azulen**, Eukalyptol, Thymol und das im Pfefferminzöl enthaltene Menthol in Frage. Der Mechanismus, mit dem diese Substanzen in den Entzündungsvorgang eingreifen, ist noch nicht sicher geklärt. Sie scheinen zunächst leicht hyperämisierend zu wirken. Nach Tappeiner kommt es aber durch Azulen und Menthol auch zu einer Kontraktion der Schleimhautkapillaren, die dadurch kleiner werden und zum Teil sogar völlig zusammenschrumpfen.

Die ätherischen Öle sind nicht in Wasser, sondern nur in fetten Ölen und Salben löslich (H.Gayer und J.Gayer). Schon aus diesem Grund sind sie ungeeignet für die Therapie des Säuglingsschnupfens. Dazu kommen noch Nebenwirkungen einzelner Vertreter dieser Substanzgruppe.

Neben der reaktiven Hyperämie, die nach Anwendung von Menthol zu beobachten ist, wurden Glottisspasmen mit schweren Er-

stickungsanfällen besonders bei spasmophilen Kindern beobachtet (Lublinsky und Meyer). Vereinzelt kam es aber auch noch im Kleinkindesalter zu akuten Schwellungen der Glottis bei Behandlung mit Mentholsalbe.

Neben diesen unter Umständen das Leben des Kindes bedrohenden Wirkungen kommt es bei Menthol, ebenso wie bei Eukalyptol, Kampfer und Thymol zu einer Beeinträchtigung der Cilienfunktion der Nasenschleimhaut (Messerklinger).

Die ätherischen Öle wirken dazu nur bedingt als abschwellende Nasenmittel. Im Vordergrund ihrer Wirkung steht nach klinischen Erfahrungen eine leichte Hyperämisierung der Schleimhaut, worauf ihre oft gute Beeinflussung von Entzündungen der oberen Luftwege zurückzuführen ist.

Die Adstringentien bewirken eine Gerbung an der Oberfläche des Gewebes durch physikalisch-chemische Vorgänge. So gehen die Aluminiumsalze und viele Salze der Schwermetalle mit dem Eiweiß der elastischen und kollagenen Fasern irreversible Verbindungen ein unter Bildung des entsprechenden schwerlöslichen Metallalbuminates. Es entsteht dadurch eine oberflächliche Schicht von denaturiertem Eiweiß, die eine zur Schrumpfung neigende Koagulationsmembran darstellt. Zur Adstringierung genügt eine nur geringe Konzentration. Bei länger dauernder Anwendung von höheren Konzentrationen kommt es dann auch zu einer Tiefenwirkung, die das Gefüge der Zellen stört und auflöst, ähnlich einer Ätzung. An der durch Adstringentien gebildeten Koagulationsmembran sind aber auch Kapillaren und sogar größere Gefäße der oberflächlichen Schleimhautschicht beteiligt. Es kommt durch Schrumpfung und Quellungshemmung (antionkische Wirkung) zur Austrocknung der Schleimhaut, was schließlich zur Gerbung führt. Die antiseptische Wirkung der Adstringentien beruht auf dieser Gerbung der Oberfläche, die dann einen schlechten Nährboden für Infektionserreger darstellt. Nach Messerklinger kommt es durch

Austrocknung der Schleimhaut aber auch zur Verlangsamung des Cilienschlages. Dauert die Austrocknung längere Zeit an, so hört die Cilienbewegung ganz auf und wird nach 15 Minuten irreversibel geschädigt (Proetz). Diese Wirkung haben besonders Silbernitrat und Zinksulfat auch in höheren Verdünnungen. Nur die Silberverbindungen wie Protargol (1%ig), Collargol (10%ig) und Targesin (2%ig) haben nur anfangs einen hemmenden Einfluß auf die Cilienbewegung und sind von diesem Standpunkt aus zur lokalen Applikation ohne größere Bedenken zu verwenden. Auch diese Silbersalze können aber bei stärkerer Konzentration eine ätzende Wirkung haben. Durch eine mögliche Resorption dieser Verbindungen, bei der das Silbersalz zum Silber reduziert wird, lagert es sich in feinen Körnchen im Corium der Haut ebenso wie in den Conjunctiven und im Bindegewebe der inneren Organe ab und führt so bei längerem Gebrauch zu einer schiefergrauen Verfärbung der Haut und Schleimhäute, die man als Argyrie bezeichnet. Sie hat keine weiteren Folgen, bleibt aber zeitlebens bestehen.

Von vorneherein ungeeignet für die Therapie der Säuglingsrhinitis sind die Aluminiumpräparate, von denen die gebräuchlichsten die essigsaure Tonerde und das Alaun (Kalium-Aluminiumsulfat) sind, da sie schon bei sehr geringen Konzentrationen Verätzungen hervorrufen können.

Auch Zinksulfatlösung, die noch im Handbuch Denker-Kahler in einer 1/2%igen Lösung empfohlen wird, ist nicht frei von derartigen Nebenwirkungen. Bei der Resorption des Zinks kann es zu Lähmungen von Skelettmuskeln und Herzmuskel kommen und bei seiner Ausscheidung zur Nierenentzündung.

Peripher sympathicomimetisch wirkende Nasenmittel

Die Sympathicomimetica sind Pharmaka, die eine Änderung der Blutverteilung durch Gefäßkontraktion an bestimmten Stellen

der Peripherie bewirken.

Das auch heute noch zur Schleimhautabschwellung häufig benutzte Suprarenin verengt die Kapillaren der Schleimhaut indem es erregend auf den Tonus der Gefäßwände wirkt. Auch bei der intravenösen Applikation von Suprarenin kommt es nach Messerklinger neben einer Verengerung der Hautgefäße zu einer starken Kontraktion der Schleimhautgefäße.

In verschiedenen Vorschlägen zur Behandlung der Nasenverschwellung des Säuglings wird gefordert, Suprarenin vor den Mahlzeiten anzuwenden. Dabei haben aber klinische Erfahrungen gezeigt, daß es sofort nach der Applikation zu einer extrem starken Abschwellung der Schleimhaut kommt. Die Wirkungsdauer ist nur recht kurz und wird schon bald von einer erneuten, stärkeren Nasenverschwellung abgelöst (Eichholtz).

Neben der hemmenden Wirkung auf das Flimmerepithel durch die stark anämisierende Wirkung (Messerklinger), kann die hochgradig gestörte Durchblutung zu lokalen Schleimhautschäden führen.

Eine für den Säuglingsorganismus besonders bedenkliche Nebenwirkung ist die Beeinflussung von Kreislauf und Herztätigkeit bei der Resorption von Suprarenin. Die mit Flimmerepithel ausgekleidete Nasenschleimhaut resorbiert nach Untersuchungen von Messerklinger nicht schlechter als die Darmschleimhaut. Hinzu kommt noch, daß die jugendliche Nasenschleimhaut ohnehin eine schnellere Resorptionsfähigkeit hat als die des Erwachsenen. Es kann dadurch zu einer erheblichen Kreislaufbeeinflussung durch Suprarenin kommen, wenn auch van Aleyea und Donnelly behaupten, daß auf Grund der vasokonstriktorischen Eigenschaften der Sympathicomimetica ein Allgemeineffekt nicht zu erzielen sei. Es sind Fälle bekannt, bei denen die Anwendung eines derartigen Mittels zu schweren Kreislaufstörungen führte.

In der Universitäts-Kinderklinik Freiburg kam ein solcher Fall zur Beobachtung: Ein 6 Wochen alter Säugling war wegen eines katarrhalischen Infektes der oberen Luftwege, insbesondere wegen einer Rhinitis vom Hausarzt mit Nasentropfen behandelt worden, die u.a. Suprarenin enthielten. Unmittelbar nach einer solchen Behandlung bekam das Kind eine schwere Kreislaufstörung, die den Hausarzt veranlaßte, es in die Kinderklinik zu schicken, wo außer den allgemeinen Kreislauferscheinungen kein organischer Befund mehr zu erheben war. Es spricht in diesem Falle alles für eine Kreislaufstörung, die durch Suprarenin hervorgerufen worden ist.

Cocain ist trotz seiner recht guten abschwellenden Wirkung und trotz Ausbleibens einer reaktiven Hyperämie seiner hohen Toxizität wegen als abschwellendes Nasenmittel nicht zu gebrauchen. Am Orte der Applikation tritt leicht eine Gewebeschädigung ein. Schon bei einer 1%igen Cocain-Lösung kommt es zum Stillstand der Cilienbewegung.

Die Giftigkeit des Cocain ist bei Zusatz von Adrenalin noch erheblich gesteigert.

Ebenso ist Benzedrin, was ebenfalls eine schleimhautabschwellende Substanz ist, nicht frei von Nebenwirkungen. Es wurden Kreislauferscheinungen, zentrale Erregung und reaktive Hyperämie beobachtet.

Gegen Ephedrin sind Kleinkinder **hochempfindlich**.

Neben der reaktiven Hyperämie nach vorausgegangener Abschwellung (Fanconi und Walgren, Lemerley) und einer hemmenden Wirkung auf die Cilientätigkeit wurden Rückwirkungen auf das Gehirn gesehen. So beobachteten House und Carey nach Ephedringaben bei Säuglingen zunächst eine etwa eine Stunde dauernde leichte Erregung, auf die tiefer Schlaf folgte.

Ähnliche Erscheinungen wie durch Ephedrin wurden auch nach Applikation des bekannten Nasenmittels Privin gesehen. Kinder reagieren offenbar auf Ephedrin und Privin anders als Erwachsene. Dies ist zum Teil durch die noch resorptionsfähige jugendliche Schleimhaut zu erklären (House und Carey). Privin (Nitrat des 2-(Naphthyl-methyl)-imidazolin) ist pharmakologisch eine blutdrucksteigernde Substanz, die die Muskel- und Hautgefäße stark verengt. Schon nach 17-tägiger lokaler Anwendung an der Nasenschleimhaut kann es eine Epithel- und Gilienschädigung verursachen (Rüdiger). Die abschwellende Wirkung des Privin ist in den ersten Stunden nach Applikation des Mittels als durchaus gut zu bezeichnen. Jedoch ist ähnlich wie beim Suprarenin auch dabei eine stärkere reaktive Hyperämie bekannt und gefürchtet. Daneben wurden Privinintoxikationen bei Säuglingen beobachtet, die mit Erbrechen, Pulsbeschleunigung, anhaltender Blutdrucksteigerung, leichter cerebraler Erregung mit nachfolgender Benommenheit und Lähmung einzelner Gehirnzentren einhergingen (Kayser, House und Carey).

Zu den sympathicomimetisch wirkenden Substanzen gehört auch das Nasenmittel Tyzine, welches ebenfalls zu Somnolenzerscheinungen, wie Benommenheit und Schläfrigkeit, führen kann. Besonders bei Überdosierung wurden schwere Vergiftungen bei Säuglingen gesehen. Daneben sind die klinischen Erfahrungen über die Abschwellwirkung, abgesehen von der auch bei Tyzine eintretenden reaktiven Hyperämie, zufriedenstellend.

C. Pharmakologie von Otrivin, einer neuen sympathicomimetischen Substanz und klinische Beobachtungen nach lokaler Otrivinapplikation.

Aus der Pharmakologie der in der Säuglingsschnupfentherapie angewandten Nasenmittel ergibt sich einerseits wie wenig wirksam hinsichtlich ihrer abschwellenden Wirkung die öligen Lösungen, die ätherischen Öle und Adstringentien sind, ganz abgesehen von den Nebenwirkungen einzelner Vertreter dieser Substanzgruppen; auf der anderen Seite stehen gerade die gefährlichen Nebenwirkungen bei den Sympathicomimetica ganz im Vordergrund, sodaß ihre ansich gute Abschwellwirkung in der Säuglingspraxis nicht ohne erhebliche Bedenken und Risiken ausgenutzt werden kann.

Es lag daher nahe nach einem Ausweg zu suchen. Dieser bot sich in dem uns von der Firma Ciba/Basel zur Verfügung gestellten Versuchspräparat Otrivin. Diese Substanz (2-imidazolin-hydrochlorid) gehört pharmakologisch zur Gruppe der Sympathicomimetica. Bei intravenöser Applikation bewirkt sie im Gegensatz zum Adrenalin nicht eine kurze, sondern eine anhaltende mäßige Blutdrucksteigerung. Otrivin ist bis jetzt die einzige sympathicomimetische Substanz, die bei entsprechender Konzentration neben der Blutdruckerhöhung gleichzeitig eine verstärkte Nierendurchblutung hervorruft. Der Blutdruckerhöhung folgt keine Blutdruckerniedrigung wie beim Suprarenin und Privin. Im Prinzip ähnelt die Durchblutungsänderung, die diese Substanz bewirkt einer "Centralisation" der Blutverteilung. Unter diesem Begriff versteht man eine Blutdruckerhöhung durch Änderung der Blutverteilung bei erhöhter Nierendurchblutung.

Ähnlich wie Privin verengt Otrivin Haut- und Schleimhautkapillaren. Rhinoskopisch ist der abschwellende Effekt nach Otrivinanwendung durch ein Blasserwerden der Schleimhaut ge-

kennzeichnet.

Aus den vorliegenden Ergebnissen von Tierversuchen in den Ciba-Laboratorien geht hervor, daß bei dem 2-imidazolin-hydrochlorid (Otrivin) ein peripher-sympathicomimetischer Angriffspunkt anzunehmen ist. Die vasokonstriktorische Wirkung ist nämlich auch bei durchtrenntem Halsmark zu erreichen.

Bei Applikation an der Nasenschleimhaut konnten keine Reizerscheinungen festgestellt werden. Ebenso kam es zu keiner Oberflächenanästhesie. Der Geschmack des Otrivin ist weniger unangenehm als der des Privin, was für die Anwendung bei Kleinkindern nicht unwichtig ist.

Es kam weder bei Erwachsenen (Rüdiger) noch bei Kindern und Säuglingen (eigene Beobachtungen) zu einer Störung des Allgemeinbefindens wie Schläfrigkeit oder Benommenheit, wie dies bei allen bis jetzt bekannten vasokonstriktorisch wirkenden Nasenmitteln der Fall ist (Fine). Der Blutdruck war bei keiner Messung, die bei einer Reihe von Kleinkindern vorgenommen wurde, erhöht oder erniedrigt, die bei 69 Säuglingen durch Pulszählung kontrollierte Herztätigkeit war durch Otrivin unbeeinflusst geblieben. Selbst bei 4 cyanotischen Säuglingen mit angeborenem Vitium cordis im Alter von 19 Tagen bis 4 Monate war nach wiederholter Behandlung mit Otrivinnasentropfen keine Kreislauf- oder Herzwirkung festzustellen.

Auch bei mehrtägiger Anwendung blieben bei allen untersuchten Kindern Herz und Kreislauf unbeeinflusst und es traten weder Müdigkeitserscheinungen noch irgendwelche sonstigen Nebenwirkungen auf.

Neben diesen günstigen allgemeinen Eigenschaften des Otrivin konnte Rüdiger an etwa 100 Erwachsenen auch eine gute lokal abschwellende Wirkung an der Nasenschleimhaut feststellen.

Durch Messung der Luftdurchgängigkeit der Nase mithilfe eines Pneumometers konnte Rüdiger eine Vergrößerung des Inspirationsluftstromes nach Otrivinanwendung beobachten. Dies ist auf eine Erweiterung des Nasenlumens zurückzuführen.

D. Temperaturverhältnisse der Nase.

Vergleich der Literaturangaben mit den eigenen Meßergebnissen.

Vor den eigentlichen Messungen mit abschwellenden Nasenmitteln wurden zunächst die Temperaturverhältnisse der Nase des älteren Kindes und des Säuglings thermoelektrisch gemessen und mit den Angaben in der Literatur verglichen.

In Voruntersuchungen an der Nasenschleimhaut von 32 Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde festgestellt, daß die Temperatur im Naseninnern ansteigt, je weiter man sich dem Nasenrachenraum nähert. Dies hatte schon Sunada bei seinen Temperaturmessungen an der Nasenschleimhaut festgestellt. Die Durchschnittswerte, die sich bei angehaltener Atmung ergaben, sind in Tabelle 1a zusammengefaßt.

Tabelle 1a

Schleimhauttemperatur

Vorderer Teil des Nasenseptums (in Höhe des Kopfes der unteren Muschel)	33,0°
Mittlerer Teil des Nasenseptums	33,2°
Hinterer Teil des Nasenseptums	34,6°
Untere Muschel (Kopf)	34,5°
Untere Muschel (mitte)	35,6°
Untere Muschel (hinten)	36,0°
Nasenrachenraum	36,5°

Mittlerer Nasengang

35,3°

Aus der Tabelle geht die bessere Durchblutung der Muscheln gegenüber dem Septum hervor, was sich in einer niedrigeren Temperatur an der Septumschleimhaut äußert.

Atmeten die Kinder, so war in den vorderen Teilen der Nase eine respiratorische Schwankung der Schleimhauttemperatur von 1 bis 2° festzustellen. Die Schleimhaut wies jeweils bei der Inspiration eine um 1 bis 2° niedrigere Temperatur als bei der Expiration auf. Derartige respiratorische Schwankungen hatte Schwab an der Nasenschleimhaut von Erwachsenen ebenfalls festgestellt. Je tiefer die Sonde in die Nase eingeführt wurde, desto geringer waren die Temperaturschwankungen. Sie konnten schließlich in den hinteren Partien der Nase und im Nasenrachenraum nicht mehr festgestellt werden.

außerdem wurde die Lufttemperatur bei der Inspiration im vorderen und hinteren Teil der Nasenhöhle gemessen bei langsamer und gleichmäßiger Atmung. Es ergab sich in den vorderen Nasenpartien in Höhe des vorderen Muschelkopfes eine durchschnittliche Lufttemperatur bei Inspiration von 32,5° und in der Tiefe der Nasenhöhle von 34,0°. Bei einer Raumtemperatur von ca 22° bedeutet dies eine Erwärmung der eingeatmeten Luft um 10 bis 12° schon kurz nach Eintritt der Atemluft in die Nase.

Tabelle 1b

Atemlufttemperatur bei Inspiration

Vorderer Teil der Nase

32,5°

Hinterer Teil der Nase

34,0°

Schwab stellte an Erwachsenen eine mittlere Muscheltemperatur von $33,3^{\circ}$ am Kopf der unteren Muschel fest und Jansen konnte eine durchschnittliche Oberflächentemperatur der Nasenschleimhaut von 33 bis $35,5^{\circ}$ messen. Die von Schwab und Jansen festgestellten Schleimhauttemperaturen stimmen in etwa mit den eigenen Werten überein.

Krukower führte ebenfalls Messungen an der Nasenschleimhaut durch. Er bediente sich dabei eines Quecksilberthermometers, das er unter der unteren Muschel 10 bis 15 Minuten liegenließ. Er konnte dann Werte von $35,5$ bis $36,8^{\circ}$ bei gesunden Versuchspersonen feststellen. Die auffallend hohen Werte sind wohl als Fremdkörperreaktion aufzufassen und vielleicht auch auf die eingeschränkte Nasenatmung während der Messung zurückzuführen.

Bei den eignen thermoelektrischen Messungen an 14 nasengesunden Erwachsenen konnte eine mittlere Schleimhauttemperatur am Kopf der unteren Muschel von $33,4^{\circ}$ festgestellt werden. Daraus ergibt sich, daß die Nasentemperaturen von Kindern und Erwachsenen nicht wesentlich voneinander verschieden sind. Die Temperaturmittelwerte in der Säuglingsnase, die sich aus Messungen an 93 nasengesunden Säuglingen ergaben, stimmen mit $34,0^{\circ}$ ebenfalls ungefähr mit den Temperaturverhältnissen in der Nase des Erwachsenen und der des älteren Kindes überein.

Tabelle 2a

Temperaturwerte am Kopf der unteren Muschel bei nasengesunden Versuchspersonen

Erwachsene (Literaturangaben)	$33,3 - 35,5^{\circ}$
12 Erwachsene (eigene Untersuchungen)	$33,4^{\circ}$
32 Kinder (5 bis 12 Jahre)	$34,5^{\circ}$

93 Säuglinge (5 Tage bis 1 Jahr)

34°

Bemerkenswert sind auch die Temperaturwerte der Nasenschleimhaut bei akuter Rhinitis. Sowohl an 2 Erwachsenen als auch an 24 Säuglingen mit akuter Rhinitis konnten höhere Schleimhauttemperaturen als in der gesunden Nase gemessen werden. Die Temperaturerhöhung scheint zu Beginn einer Rhinitis am ausgeprägtesten zu sein, was sich allerdings mit Sicherheit nur aus der Beobachtung eines Säuglings mit klinisch nachgewiesener Rhinitis ergab. Bei diesem 2 Monate alten Säugling konnte bei normaler Körpertemperatur in der Nase eine Muscheltemperatur von $36,8^{\circ}$ festgestellt werden. Die Durchschnittswerte von 24 Säuglingen mit akuter Rhinitis betrugen $35,1^{\circ}$ und von 2 Erwachsenen $35,9^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 2b

Temperaturwerte am Kopf der unteren Muschel bei Versuchspersonen mit Rhinitis (bei normaler Körpertemperatur)

24 Säuglinge	$35,1^{\circ}$
2 Erwachsene	$35,9^{\circ}$

Die Beobachtung oder die nicht unbegründete Vermutung, daß eine beginnende Rhinitis durch eine besonders hohe Nasenschleimhauttemperatur charakterisiert ist, wird noch durch die Annahme Mittermaiers unterbaut, der im Beginn des Schnupfens eine "vasomotorische Fehlleistung der Schleimhautgefäße" sieht und der annimmt, daß die Lokalerscheinungen der Rhinitis an der Nasenschleimhaut als Entzündung durch eine Mehrdurchblutung charakterisiert sind.

Demgegenüber berichtet Krukower, daß die Temperaturwerte der Nase des Erwachsenen bei akutem Schnupfen durchschnittlich

noch an der oberen Grenze der Norm stehen.

Auffallend hoch sind die Werte zwischen 36 und $36,6^{\circ}$, die Monti und Gregorini in den vorderen Partien der Nase bei jungen Frauen in der Laktationsperiode fanden. Es ist wahrscheinlich, daß dafür hormonelle Faktoren verantwortlich zu machen sind, da die Nasenschleimhaut als empfindliches Reflexorgan auch auf Reize reagiert, die vom Endokrinen System ausgehen (Hütteroth).

Cone sah bei hyperthyreotischen Patienten ebenfalls höhere Nasentemperaturen.

Auch wies die Nasenschleimhaut bei den eigenen thermoelektrischen Untersuchungen von fiebernden Kindern höhere Temperaturwerte auf (z.B. Rectaltemperatur $38,3^{\circ}$ - Nasentemperatur $36,2^{\circ}$ oder Rectaltemperatur $39,5^{\circ}$ - Nasentemperatur $37,2^{\circ}$). Entsprechende Beziehungen konnte Krukower feststellen.

Es ergibt sich daraus, daß in jedem Falle bei Nasenatmung die Nasenschleimhauttemperatur etwa 2 bis 3° niedriger ist als die Rectaltemperatur.

Bei einem von uns untersuchten 16 Monate alten tracheotomierten Kind war die Nasenschleimhauttemperatur so hoch wie die Rectaltemperatur, nämlich 37° . Dies stimmt mit den Beobachtungen Krukowers überein, der feststellte, daß bei aufgehobener Nasenatmung Nasenschleimhauttemperatur und Rectaltemperatur etwa gleich hoch sind. Schwab stellte bei laryngektomierten Patienten eine Muscheltemperatur von $36,7^{\circ}$ fest, was mit der Rectaltemperatur übereinstimmt oder ihr doch

zumindest nahe kommt.

E. Thermoelektrische Messungen bei Anwendung abschwellender Nasenmittel.

Nach den beschriebenen Voruntersuchungen wurden nun zunächst einige charakteristische in der Säuglingspraxis verwendete Nasenmittel auf ihre abschwellende Wirkung hin thermoelektrisch untersucht.

Ölige Lösungen

Als Beispiel öliger Lösungen wurde ein Kombinationspräparat aus Ephedrin und ätherischen Ölen (ohne Menthol) in öliger Trägersubstanz getestet (Endrine mild). Die relativ geringe Abschwellung ließ sich in einer nach etwa 20 Minuten eintretenden Temperatursenkung von ungefähr $0,7^{\circ}$ objektivieren. Diese Wirkung begann aber schon nach einer Stunde nachzulassen. Es kam nach 6 bis 6 1/2 Stunden sogar zu einer ganz leichten reaktiven Hyperämie, die wahrscheinlich auf den 0,5%igen Ephedringehalt des Präparates zurückzuführen ist.

Kurve VII

Ätherische Öle

Mit der thermoelektrischen Meßmethode wurde auch 5%iges Menthol-Paraffin getestet. Entsprechend dem bekannten pharmakologischen Verhalten der ätherischen Öle konnte auch in den eigenen Untersuchungen zunächst eine Reizwirkung, die sich in einer länger als 5 Minuten dauernden Temperaturerhöhung um über 1°C anzeigte, gesehen werden. Erst als diese Hyperämie

nach einigen Minuten wieder abgeklungen war, setzte eine geringe, ebenfalls nur kurzdauernde Abschwellung ein, die sich in einer etwa 40 Minuten anhaltenden Temperatursenkung um weniger als 1° äußerte.

Kurve VIII

Eine ähnliche Kurve wurde bei dem Kamillenwirkstoff Azulen erhalten.

Kurve IX

Adstringentien

Bei den Adstringentien ist von vorneherein anzunehmen, daß mit der Temperaturmeßmethode nicht die volle Abschwelwirkung erfaßt werden kann, da wahrscheinlich auch die Schrumpfung der durch diese Substanzen gebildeten Koagulationsmembran einen Anteil am Abschwelleffekt hat. Daß die erhaltene Kurve sich aber mit den klinischen Erfahrungen über adstringierende Nasenmittel weitgehend deckt, zeigt, daß doch wohl der weitaus größte Anteil der Gesamtwirkung mit der Messung der Gefäßbeeinflussung erfaßt wurde. Die Temperaturmessungen wurden mit dem für den Säuglingsschnupfen häufiger verwendeten Silberpräparat Targesin ausgeführt. Wie bei den ätherischen Ölen ist auch bei Targesin zunächst eine Reizung der Schleimhaut zu beobachten, deren Ausdruck eine Hyperämie ist. Darauf folgt nach etwa 20 Minuten eine Abschwellung mit relativ flachem Kurvenverlauf.

Kurve X

Sympathicomimetica

Die bekannt sehr intensive aber kurzdauernde Wirkung des

Suprarenin konnte auch durch thermoelektrische Messungen bestätigt werden. Die rhinoskopisch zu beobachtenden, unter der Suprarninwirkung zusammenschrumpfenden Muscheln und die ischämisch aussehende Schleimhautfarbe ließen sich schon 5 Minuten nach Applikation in einer Temperatursenkung von über 4°C objektivieren. Diese sehr starke Wirkung war aber schon nach 1 1/2 bis 2 Stunden wieder zurückgegangen, und es setzte dann eine reaktive Hyperämie ein, die durchschnittlich 2 Stunden anhielt und zu einem Temperaturanstieg von fast $1,5^{\circ}\text{C}$ gegenüber dem Ausgangswert führte. Die Schleimhauttemperatur veränderte sich damit innerhalb von etwa 3 Stunden um $5,5^{\circ}\text{C}$.

Kurve XI

Die peripher sympathicomimetisch wirkende Substanz Naphthylmethyl-imidazolin (Privin) entfaltet eine stark abschwellende Wirkung. Mit einer Temperatursenkung von über 3° nach etwa 20 Minuten werden fast die gleichen Werte wie mit Suprarenin erreicht. Im Gegensatz zum Suprarenin ist die Wirkungsdauer des Privin aber wesentlich länger, sodaß noch nach etwa 1 1/2 Stunden eine voll ausreichende Wirkung nachweisbar ist. Selbst nach 4 bis 5 Stunden ist noch eine relativ gute Anämisierung thermoelektrisch zu messen. Etwa 5 Stunden nach Applikation kommt es dann zu einer reaktiven Hyperämie, die durchschnittlich etwas über eine Stunde anhält.

Kurve XII

Bei Tyzine (Tetrahydrozolin) hält die gute abschwellende Wirkung 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden an. Sie ist nach über 3 Stunden von einer nicht allzustarken **reaktiven** Hyperämie gefolgt, die meist weniger als eine Stunde dauert, aber auch bis zu 1 1/2 Stunden anhaltend beobachtet wurde. Die abschwellende Wirkung entspricht in ihrer Intensität etwa der des Privin und führt nach 20 bis 40 Minuten zur stärksten

Temperatursenkung.

Kurve XIII

Die durch thermoelektrische Messungen erhaltenen Kurven der getesteten Nasenmittel decken sich weitgehend mit den klinischen Erfahrungen der jeweils abschwellenden Substanz.

Zusammenfassende Betrachtung und Kritik an der abschwellenden Wirkung und an den Nebenwirkungen gebräuchlicher Nasenmittel für Kinder

Die öligen Lösungen, ätherischen Öle und Adstringentien sind von vorneherein nicht als abschwellende Mittel im frühen Kindesalter zu gebrauchen, da sie in dieser Hinsicht zu wenig wirksam sind, was auch aus den abgebildeten Kurven hervorgeht. Hinzu kommen noch die bekannten Nebenwirkungen dieser Substanzen. Öl- und Fettaspiration führt z.B. zu den schwer zu beeinflussenden Lipoidpneumonien, Menthol kann Erstickungsanfälle auslösen und viele Adstringentien verursachen lokale Schleimhautschädigungen.

Als brauchbare abschwellende Nasenmittel sind **nach unseren** thermoelektrischen Messungen auch im Kindesalter nur die sympathicomimetisch wirkenden Substanzen anzusprechen, denen allerdings die schon erwähnten unangenehmen Nebenwirkungen anhaften, die für das Säuglingsalter absolut nicht unbedenklich sind. Bei Tyzine, Privin und Ephedrin kommt es zu zerebralen Erscheinungen, wie Müdigkeit, Benommenheit und Erregungszuständen. Man weiß noch nicht, worauf diese Wirkungen zurückzuführen sind. Es wurden sogar schwere Fälle von Privin- und Tyzineintoxikationen gesehen. Beim Suprarenin sind es vor allem die gefährlichen Kreislaufbeein-

flussungen, die den Säugling in lebensbedrohliche Situationen bringen können. Daneben sind auch lokale Schleimhautschäden nach Anwendung einzelner abschwellender Nasenmittel von Bedeutung. So kommt es leicht zur Schleimhautatrophie nach Suprarenin und zur Hemmung der Cilientätigkeit nach Privin und Ephedrin.

Eine wichtige Bedeutung kommt der reaktiven Hyperämie zu, die eine verstärkte Nasenverschwellung mit allen Lokalsymptomen der akuten Rhinitis verursacht. King beobachtete bei einem 7 Wochen alten Säugling bedrohliche asphyktische Zustände durch eine reaktive Hyperämie nach Gebrauch eines vasokonstriktorischen Mittels. Durch die starken Schwellungszustände der Schleimhaut, die durch die Mehrdurchblutung hervorgerufen werden, ist eine erneute Nasentropfenanwendung immer wieder erforderlich. Eine gewisse Überdosierung des betreffenden Medikamentes ist demzufolge oft nicht zu vermeiden. Die erheblichen Schwellungsreaktionen bedingen eine Verlegung der Nebenhöhlen- und Tubenostien. Jede akute Rhinitis führt wahrscheinlich auch zu einer Beteiligung der Nebenhöhlen durch die anatomische und funktionelle Einheit der Nasen- und Sinusschleimhaut. Eine Verlegung der Nebenhöhlenostien bedeutet daher oft eine Sekretstauung in den Nasennebenhöhlen. Hiervon sind besonders die schon beim Neugeborenen relativ gut entwickelten Siebbeinzellen betroffen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß keines der gebräuchlichen Nasenmittel, teils wegen unbefriedigender Abschwellwirkung, teils wegen gefährlicher Nebenwirkungen, für die Therapie des Säuglingsschnupfens geeignet ist.

Thermoelektrische Messungen bei Anwendung der sympathicomi-
metischen Substanz Otrivin

Wegen der günstigen pharmakologischen Eigenschaften von Otrivin (2-imidazolin-hydrochlorid) und der an Erwachsenen von Rüdiger nachgewiesenen guten abschwellenden Wirkung, wurde diese Substanz von uns ebenfalls thermoelektrisch auf ihren anämisierenden Effekt hin an der Nasenschleimhaut von Erwachsenen, Kindern und Säuglingen getestet. Daß dabei keinerlei Nebenwirkungen gesehen wurden, wurde schon zuvor erwähnt.

Da Otrivin an Kindern und Säuglingen noch unerprobt war, wurde auf vorsichtige Dosierung und sorgfältige thermoelektrische Messungen besonders geachtet.

Zunächst konnte an 16 Erwachsenen mit einer 0,05%igen Otrivinlösung eine Kurve erhalten werden, die zeigte, daß diese Substanz eine schnelle und langdauernde Temperatursenkung und damit eine entsprechende Abschwellung bewirkt.

Auch bei älteren Kindern waren bei 0,1, 0,05 und 0,01%igen Lösungen von Otrivin gute Abschwellwerte nachweisbar. Schon ca 50% der maximal erreichten Temperatursenkung, die nach 5 Minuten zu messen war, wurde von ~~verschnupften~~ Kindern spontan als "viel besseres Atmen" u.ä. angegeben. Zu diesem Zeitpunkt war die Temperatur der Nasenschleimhaut um durchschnittlich $1,5^{\circ}$ gesunken. Man kann annehmen, daß eine Temperaturerniedrigung von etwa $1,5^{\circ}\text{C}$ schon einer Abschwellwirkung entspricht, die bei entzündlicher Nasenverschwellung wieder eine ausreichende Nasenatmung ermöglicht.

An 69 Säuglingen wurde die abschwellende Wirkung einer Konzentration von 0,01% thermoelektrisch untersucht. Auch bei den Säuglingen war es nach 5 Minuten zu einer Temperatur-

senkung um etwa $1,5^{\circ}$ gekommen. Etwa 60 Minuten nach Applikation von Otrivin war die größte Temperaturerniedrigung nachzuweisen, die im Durchschnitt $2,5^{\circ}$ betrug. Die Wirkung klang dann allmählich im Laufe von 9 Stunden wieder ab, ohne daß eine reaktive Hyperämie eintrat. Nach 5 Stunden betrug die Temperatursenkung immer noch über $1,5^{\circ}$; nach 6 bis 9 Stunden lagen die Werte um ca 1° niedriger als die Ausgangstemperatur.

Besonders wichtig erscheint uns die Temperaturkurve, die wir von 14 Säuglingen mit klinisch nachgewiesener Rhinitis erhielten. Wie schon erwähnt, war die Ausgangstemperatur der Nase bei diesen Kindern um über 1° höher als bei gesunden. Der Temperaturabfall der Kurve war steiler, das heißt, die abschwellende Wirkung war intensiver. Dies spricht dafür, daß die entzündete Schleimhaut schneller resorbiert (House und Carey). Nach 5 Minuten war eine Temperatursenkung von $1,5^{\circ}$ erreicht, der tiefste Punkt der Kurve konnte aber schon nach 40 Minuten gemessen werden. Der stärkste Temperaturabfall betrug $3,3^{\circ}$. Die sehr gut abschwellende Wirkung hielt 4 Stunden an. Nach 5 Stunden war immer noch eine ausreichende Abschwellung von ca $1,3^{\circ}$ nachzuweisen.

Bei den Kurven nasengesunder und rhinitiskrankter Säuglinge lagen die Temperaturwerte zum Zeitpunkt des stärksten Kontraktionszustandes bei etwa $31,8^{\circ}\text{C}$. Bei der entzündeten Schleimhaut war der Ausgangswert aber um über 1° höher als bei der gesunden.

Von Otrivin wurden noch 0,005, 0,001 und 0,0005%ige Lösungen getestet, um die Konzentration bestimmen zu können, bei der es gerade noch zu einer Abschwellung kommt. Bei der 0,0005%igen Lösung kam es zu keiner Wirkung mehr. Bei der Konzentration von 0,005% und in einzelnen Fällen auch bei der Konzentration von 0,001% wurde zunächst die gleiche Temperatursenkung wie bei der 0,01%igen Lösung gesehen. Die Wir-

kung hielt aber höchstens 1 bis 1 1/2 Stunden an.

Man kann also sagen, daß die 0,01%ige Otrivinlösung die niedrigste Konzentration ist, die noch die volle Wirkung der Substanz 2-imidazolin-hydrochlorid entfaltet. Damit sind die Risiken irgendwelcher Nebenwirkungen auf ein Minimum herabgesetzt.

Daß eine konzentriertere Lösung als die 0,01%ige auch eine intensivere Wirkung entfaltet, konnte nicht festgestellt werden. Alle Kurven, die nach Applikation einer Konzentration von 0,01, 0,05 oder 0,1% von Otrivin erhalten wurden hatten, was Größe der Temperatursenkung und Länge der Wirkungsdauer betraf, etwa den gleichen Verlauf.

Wenn man die Kurven von Otrivin, Privin und Suprarenin vergleicht, so erreicht zwar die Otrivinkurve nicht die tiefen Temperaturwerte des Privin oder gar des Suprarenin, ihre Abschwellwirkung hält dafür aber länger an. Vor allem kommt es bei Otrivin zu keiner reaktiven Hyperämie. Die etwas schwächer anämisierende Wirkung von Otrivin ist aber wohl nicht als Nachteil zu werten, da jede übermäßig starke Durchblutungseinschränkung die Gefahr einer Schleimhautschädigung mit sich bringt. Ein Vergleich zwischen Otrivin, Privin und Suprarenin fällt also durchaus zugunsten des Otrivin aus.

Die folgende Tabelle soll noch einmal einen Überblick über sämtliche thermoelektrisch getesteten Nasenmittel geben.

Von den insgesamt 209 untersuchten Kindern und Erwachsenen waren 69 Säuglinge aus der Univ.-Kinderklinik, Freiburg/Br. (Prof. Keller), 48 Säuglinge aus der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses, Mannheim (Chefarzt Dr. Reimold) und 6 Säuglinge, 70 Kinder und 16 Erwachsene aus der Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik, Mainz (Prof. Leicher).

Tabelle 3

	Nasenmittel	Konzentration der abschwellen- den Substanz
16 Erwachsene	Otrivin	0,05%
39 Kinder (6 Monate bis 12 Jahre)	Otrivin	0,05 - 0,1%
69 Säuglinge (5Tage bis 12 Monate)	Otrivin	0,01%
27 Säuglinge (1 bis 13 Monate)	Otrivin	0,005%
16 Säuglinge (1 bis 7 Monate)	Otrivin	0,001%
5 Säuglinge (3 Wochen bis 4 Monate)	Otrivin	0,0005%
10 Kinder (5 bis 13 Jahre)	Privin	1: 2000
5 Kinder (7 bis 12 Jahre)	Suprarenin	1: 1000
5 Kinder (5 bis 9 Jahre)	Tyzine	0,1%
4 Kinder (3 bis 9 Jahre)	Targesin	5%
5 Kinder (4 bis 10 Jahre)	Menthol- paraffin	5%
2 Kinder (6 Jahre)	Azulen	
6 Kinder (4 Monate bis 5 Jahre)	Endrine- mild	0,5% Ephedrin 0,5% Eukalyptol 0,5% Kampfer

An einem Teil dieser Kinder und an allen getesteten Säuglingen und Erwachsenen wurden die Durchschnittswerte der Nasentemperatur ermittelt.

Zusammenfassung

Mithilfe thermoelektrischer Untersuchungen an der Nasenschleimhaut von Erwachsenen, Kindern und Säuglingen wurden zunächst die Temperaturverhältnisse der Nase an verschiedenen Schleimhautstellen gemessen. Dabei wurde vor allem festgestellt, daß die entzündete Schleimhaut höhere Temperatur-

werte aufweist als die gesunde.

Aus Literaturangaben und eigenen Untersuchungen geht die Objektivität und Brauchbarkeit der thermoelektrischen Meßmethode zur Bestimmung der abschwellenden Komponente eines Nasenmittels hervor. Unter Berücksichtigung und weitgehender Ausschaltung einiger Fehlerquellen bei den Untersuchungen wurden ölige Lösungen, ätherische Öle, Adstringentien und Sympathicomimetica, die als Schnupfenmittel in der Säuglingspraxis verwendet werden, thermoelektrisch getestet. Es ging vor allem um die Frage, ob es ein in jeder Hinsicht brauchbares Mittel zur Therapie der Nasenverschwellung bei Säuglingsschnupfen gibt. Dabei wurden außer den Ergebnissen der thermoelektrischen Messungen auch die pharmakologischen Eigenschaften und klinischen Erfahrungen über die einzelnen Substanzen verwertet. Es ergab sich, daß es kein nebenwirkungsfreies Nasenmittel für Säuglinge gibt, welches gleichzeitig eine gute Abschwellwirkung entfaltet.

Ein in wässriger Lösung vorliegendes Imidazolinderivat, das an Säuglingen noch völlig unerprobt war, wurde anschließend untersucht. Aus Tierversuchen ging die geringe Toxizität dieser Substanz hervor; an Erwachsenen war daneben eine gute Abschwellung festgestellt worden. In den eigenen thermoelektrischen Untersuchungen vor allem an Säuglingen war die Abschwellwirkung auch in einer geringen Konzentration voll ausreichend. Irgendwelche Nebenwirkungen konnten nicht gesehen werden. Herz und Kreislauf blieben unbeeinflusst. Somnolenz- oder Erregungserscheinungen traten nicht auf.

Otrivin (2-imidazolin-hydrochlorid) scheint nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen als Säuglingsschnupfenmittel **geeignet zu sein.**

Die thermoelektrische Meßmethode selbst gibt objektive Aufschlüsse über den Durchblutungs- und damit Schwellungsstatus der Nasenschleimhaut.

Literatur

1. Banzer, G. Arzneimitteltherapie des praktischen
Arztes. Urban und Schwarzenberg-Verlag
Berlin - München - Wien 1947
2. Beikert, P. Stellatumblockade bei Ozaena
Arch. Ohr.- usw. Heilk. 157, 137 (1951)
Halbseitenrythmus der vegetativen Inner-
vation.
Arch. Ohr.- usw. Heilk. u. Z. Hals.- usw.
Heilk. 157, 404 - 411 (1951)
3. Breuninger, H. Über die Verweildauer von Salzlösungen,
Ölen, Schleim und Emulsionen auf der Na-
senschleimhaut.
HNO Wegweiser 6, 235 - 237 (1956/57)
Die Emulgierbarkeit von Öl und Paraffinum
liquidum im Nasenschleim.
HNO Wegweiser 6, 338 - 341 (1956/57)
4. Cone, A.J. Variations in the temperature of the
mucous membrane of the nose.
Arch. of Otolaryng. 17, 65 - 69 (1933)
Ref. Zbl. Hals-Nas.-Ohr.hk. 20, 688 (1933)
5. Danieliwicz, J. Über die klinischen Formen der Nasen-
schleimhautentzündung im Kindesalter.
Vortrag Leipzig, Mittelhochdeutsche Ge-
meinschaftstagung. 19./20. Oktober 1956
6. Denker, A. und Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
O. Kahler I. Bd. (1925) 128
Julius-Springer - Berlin -
J.F. Bergmann - München - Verlag
7. Eckert-Möbius, A. Die Bedeutung der normalen Nasenatmung
für die körperliche und geistige **Entwick-**
lung des Menschen und für die **Erkrankun-**
gen der Luftwege.
Münch. med. Wschr. 1957, 1405 - 1408
8. Eichholtz, F. Lehrbuch der Pharmakologie
Springer-Verlag - Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1957
9. Fanconi, G. und Lehrbuch der Pädiatrie
A. Walgren Benno Schwabe und Co - Verlag - Basel
1954
10. Fine, J. Recent trends in sinusitis with notes on
the treatment of children.

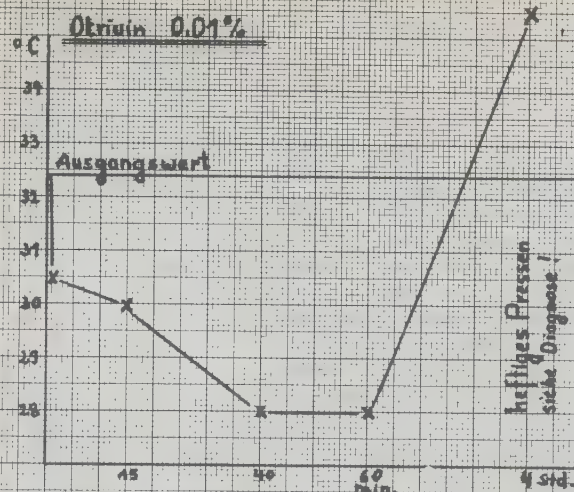
- Med. Proc. (Johannesburg) 3, 447 - 450
(1957); Ref. Zbl. 60, 60 (1958)
11. Gaules, J. Zit. nach Messerklinger
 12. Gayer, H. und J. Gayer Pharmakologische Vorlesungen (1933)
München - Selbstverlag Pfronten - Ried - Allgäu
 13. Göppert, F. Die Nasen-, Rachen- und Ohrerkrankungen
des Kindes in der täglichen Praxis.
Verlag von Julius Springer - Berlin 1914
 14. Heymann, P. Handbuch der Laryngologie III
1. Teil - Wien 1900 - Alfred Hölder - Verlag
 15. House, L.R. and W. C. Carey Constitutional Effects from the Use of
Sympathicomimetic Drugs as Nasal Medi-
cation in Children. Report of Case of
Privine Toxicity.
Laryngoscope (Am.) 58, 12, 1294 - 1298
Dez. 1948
 16. Jansen, H. Auf Grund welcher physikalischer Vor-
gänge entzieht die Inspirationsluft der
Nasenschleimhaut Wärme und welchen Ein-
fluß übt die Wärmeentziehung auf die
Temperatur der Schleimhautoberfläche aus?
Ref. Zbl. Hals-Nas.-Ohr.hk. 11, 263 (1928)
 17. Hesse, E. Angewandte Pharmakologie
Urban und Schwarzenberg - Verlag
Berlin-München-Wien 1947
 18. Hütteroth, R. Hormoneinwirkungen auf die Nase.
Johann-Ambrosius-Barth-Verlag - Leipzig
1947
 19. Jents, E.J. Oto-Rhino-Laryngologie im Kindesalter
Verlag Wilhelm Maudrich, Wien 1949
 20. Karashina, N. Über die Beeinflussung der Lokalttempera-
tur der Nasenschleimhaut durch Abkühlung
des Nasenrückens und des Nackens.
Nagasaki Iggakwai Zassi 12, 995 - 1008
(1934) (Japanisch); Ref. Zbl. Hals-Nas.-
Ohr.hk. 23, 618 (1934)
 21. Kayser, F. Privinintoxikation bei einem Kleinkind
Archiv für Toxikologie, 16, 148 - 149
(1950)
 22. King, D.S. Impending asphyxia in an infant from nose
drop "rebound".

- Arch. of Otolaryng. 60, 723 - 725 (1954)
Ref. Zbl. 53, 52 (1955)
23. Kosciessa, D. Der Schnupfen. Wiss. Abteilung der C.F. Asche u. Co. AG. Hamburg, 1955
 24. Kowatschoff, L. Besonderheiten der kindlichen Nase und ihre klinische Bedeutung. Z. Hals-Hk. 48, 345 (1942)
 25. Krukower, J.M. Veränderungen der Temperatur in der Nase als Basis für die diagnostisches Verfahren. Mschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 63, 838 (1929)
 26. Kuttner, A. Die nasalen Reflexneurosen und die normalen Nasenreflexe. Verlag von August Hirschwald, Berlin 1914
 27. Leicher, H. Therapie der Rhinitis neonatorum Dtsch. med. Wschr. 79, 376 (1954)
 28. Lemerley, A. Oto-Rhino-Laryngologie infantile Masson und Cie. (1956)
 29. Lippelt, H. Viruserkrankungen des Respirationstraktes. Monatsschrift f. Kinderhk. 104, 84 - 91 (1956)
 30. Lublinsky und Meyer Zit. nach Göppert
 31. Lüscher, E. Lehrbuch der Nasen- und Halsheilkunde Wien, Springer-Verlag 1956
 32. Lust, F., M.W. Pfaundler und J. Husler Krankheiten des Kindesalters Urban und Schwarzenberg-Verlag München-Berlin (1953)
 33. Mai, H., W. Meisner, H. Loebell und P. Jordan Kurzes Lehrbuch der Kinderheilkunde, Augen-, Hals-, Nasen-, Ohren- und Hautkrankheiten. J.F. Lehmann Verlag - München 1956
 34. Mallou, A. Untersuchungen und Kommentare zum Studium der Rhinitis anterior acuta des Säuglings. Clin. y Labrat. 59, 93 - 101 (1955) Ref. Zbl. 54, 68 (1955/56)
 35. Messerklinger, W. Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung. Arch. Ohren-usw. Heilk. u. Z. Hals.- usw. Heilk., 1 - 104 (1958)

36. Mittermaier, R. Med. Klin. 1948, 522
37. Monti, P.C. Sulla temperatura della mucosa nasale.
und F.V. Arch. ital.Otol., V.s. 51, 389 - 407
Gregorini (1939); Ref. Zbl. Hals-Nas.-Ohr.hk. 34,
77 (1941)
38. Naumann, H.H. Intravitalbeobachtungen an der Nasen-
schleimhaut. Jahresversammlung der Deut-
schen und Österreichischen Gesellschaft
für Hals-Nasen-Ohrenärzte, Salzburg
1958 (z.Zt. im Druck)
39. Opitz, H. und Pädatrie (Lehrbuch)
B. De Rudder Springer-Verlag - Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1957
40. Proetz, A.W. Zit. nach Messerklinger
41. Rüdiger, W. Untersuchungen über die Luftdurchgängig-
keit der Nase unter Anwendung eines neu-
en gefäßverengenden Mittels.
HNO Wegweiser 7, 77 (1958)
42. Sanders, S.H. Persistent Nasal Symptoms in Children.
JAMA 157, 1205 (1955)
43. Schriever, H. Über die der Nasen- und Rachenschleim-
und H. haut eigentümlichen Empfindungsqualitä-
Strughold ten.
Z. Biol. 84, 193 (1926)
44. Schwab, W. Über morphologische und funktionelle
Veränderungen am Atmungsstrakt nach
Laryngektomie.
Arch. Ohren- usw. Heilk. 166, 444 (1955)
45. Sunada, T. Die klinischen und experimentellen Un-
tersuchungen über die lokalen Temperatu-
ren der Nasenschleimhaut.
Zschr. Oto-Rhino-Laryng. (Tokio) 45
(1939) - Ref. Zbl. Hals-Nas.-Ohr.hk. 32,
236 (1939)
46. Tanaka, P. Zit. nach Messerklinger
47. Tappeiner, H. Arzneimittellehre
Leipzig - Verlag von F.C.W. Vogel (1908)
48. Usener Zit. nach Göppert
49. Van Alvea und Zit. nach Messerklinger
D.A. Donelly
50. Wilson, T.G. Diseases of the ear, nose and throat in
children.

William Heinemann Verlag 1955

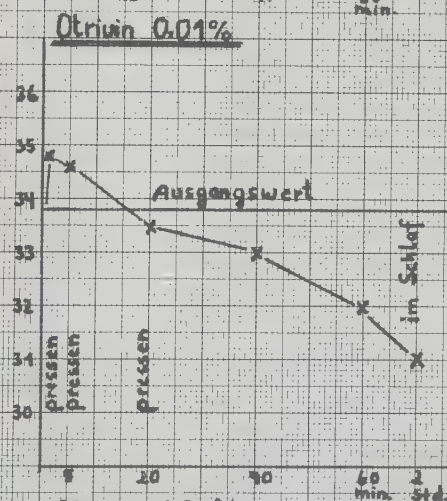
51. Wishart, . Rhinologie in children. Resume of and coments
D.E.S., J.B. on the literature for 1955.
Whaley and Laryng. 66, 1123 - 1161 (1956)
W.B.
Wallace
52. Wyt., L. Untersuchungen über die Oberflächentemperatur
der Nasenschleimhaut.
Mschr. Ohr.hk., Wien 1, 33 (1958)



Kurve IV

M.B., 14 Mon. ♂

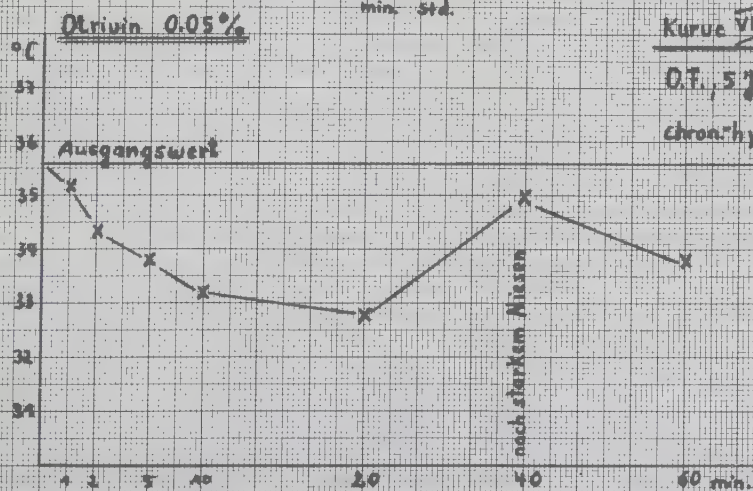
apnoische Zustände?



Kurve V

M.B., 1 Mon. ♂

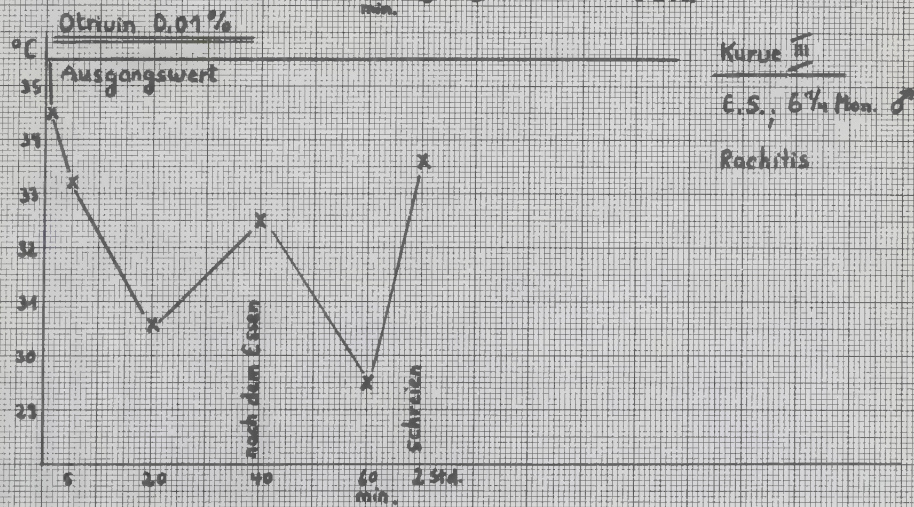
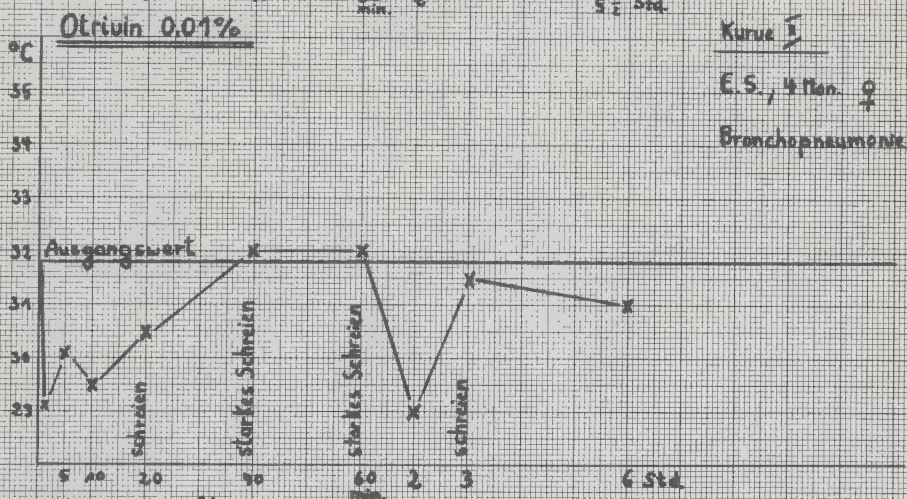
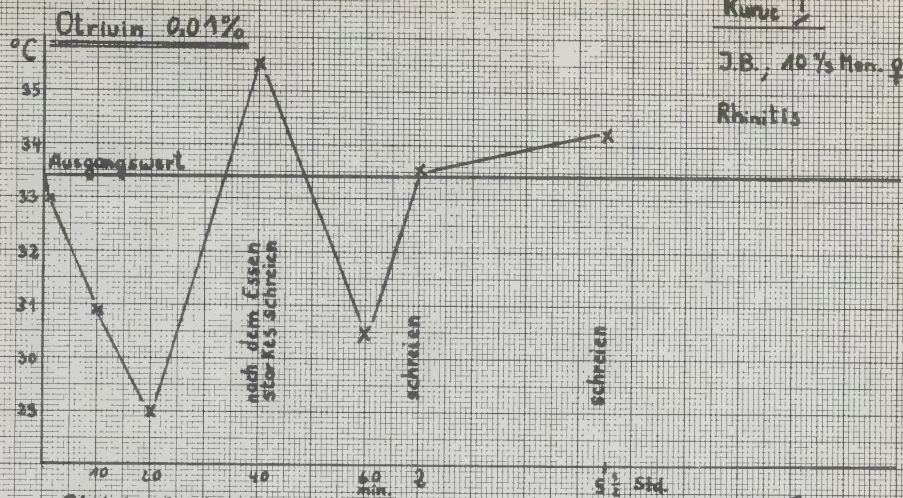
Vikium cordis cong.



Kurve VI

O.T., 5 J. ♂

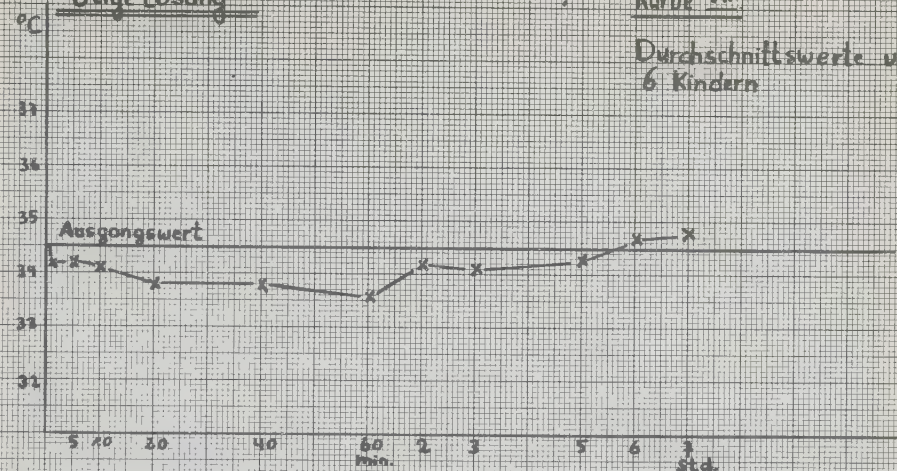
chron. hyperpt. Tonsillen



Ölige Lösung

Kurve VII

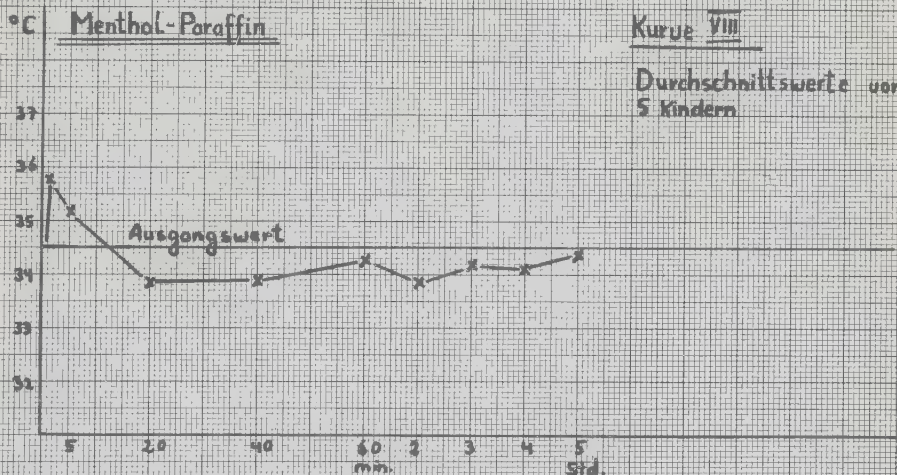
Durchschnittswerte von 6 Kindern



Menthol-Paraffin

Kurve VIII

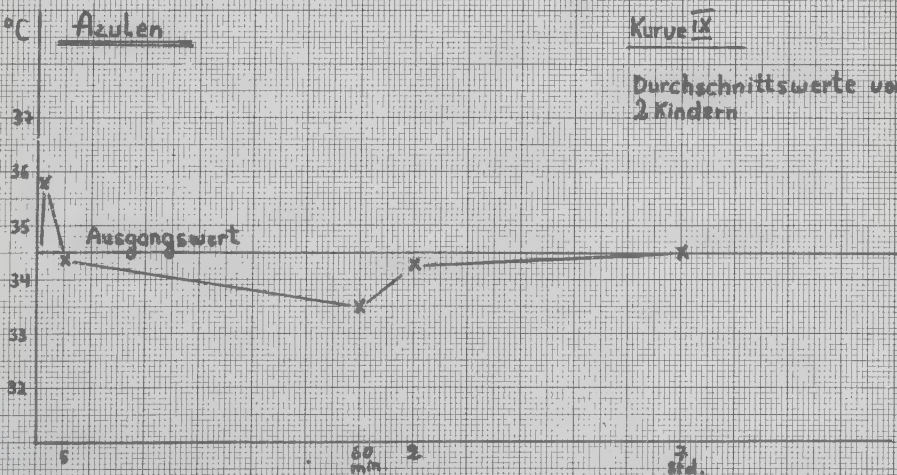
Durchschnittswerte von 5 Kindern

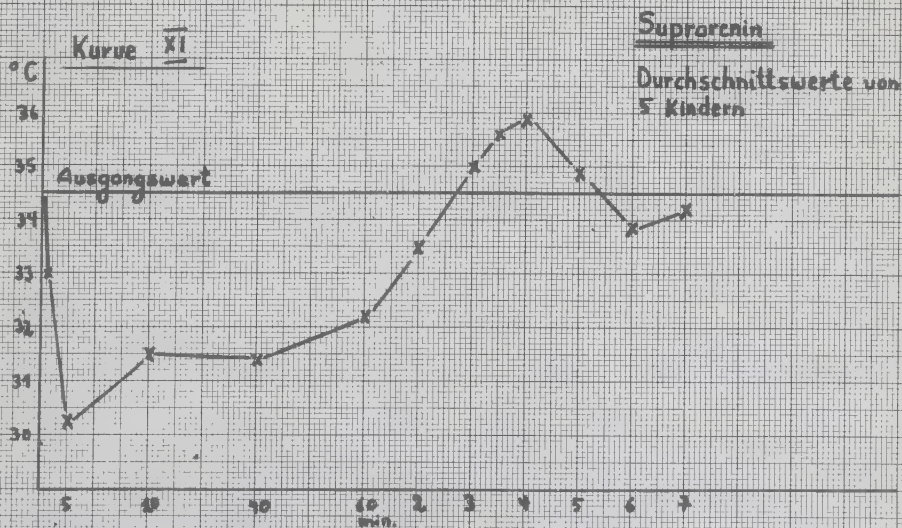
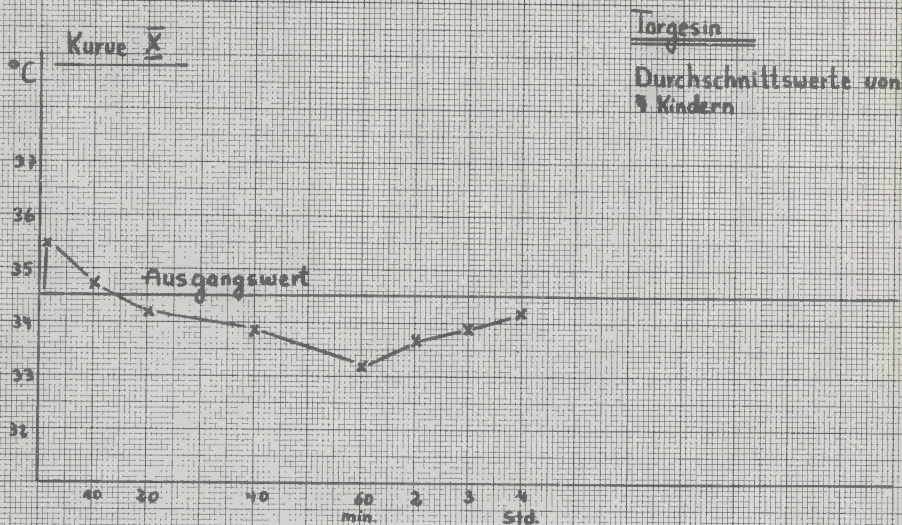


Azulen

Kurve IX

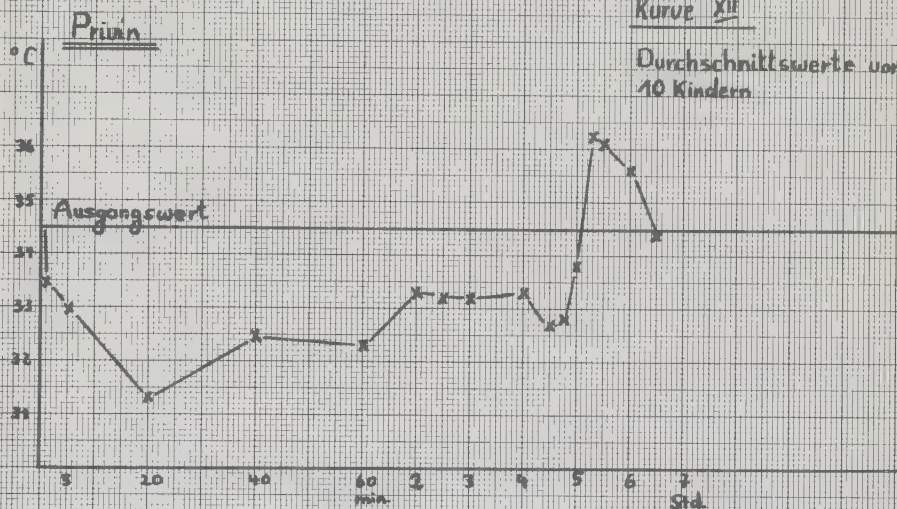
Durchschnittswerte von 2 Kindern





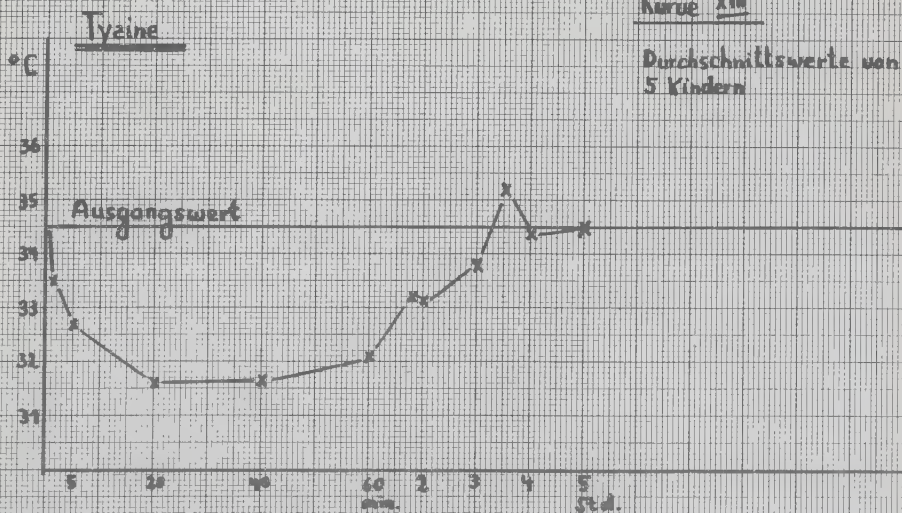
Kurve XII

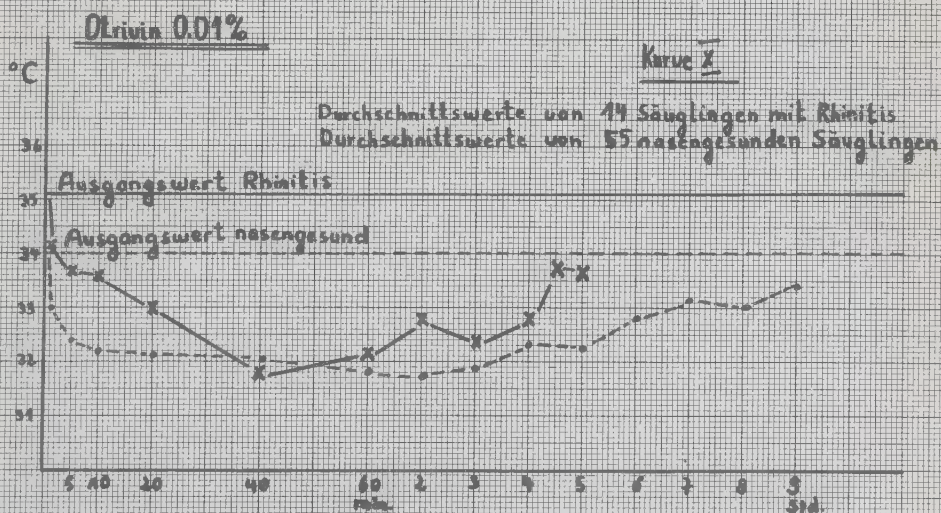
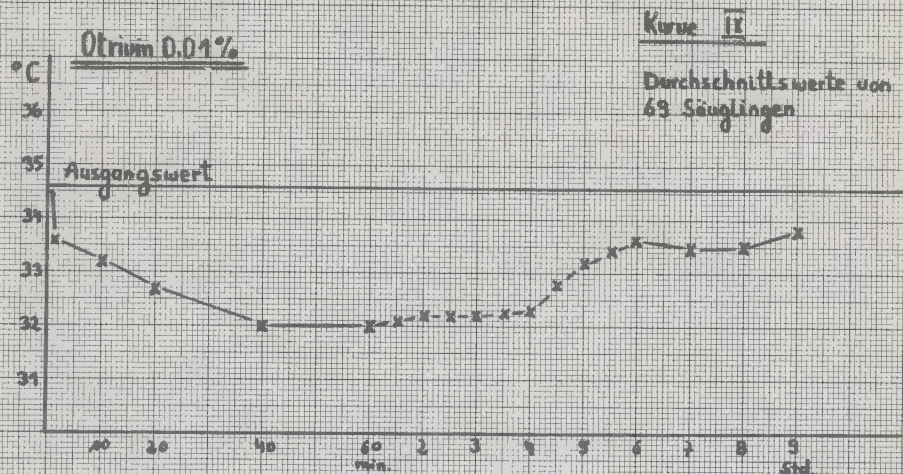
Durchschnittswerte von
10 Kindern



Kurve XIII

Durchschnittswerte von
5 Kindern

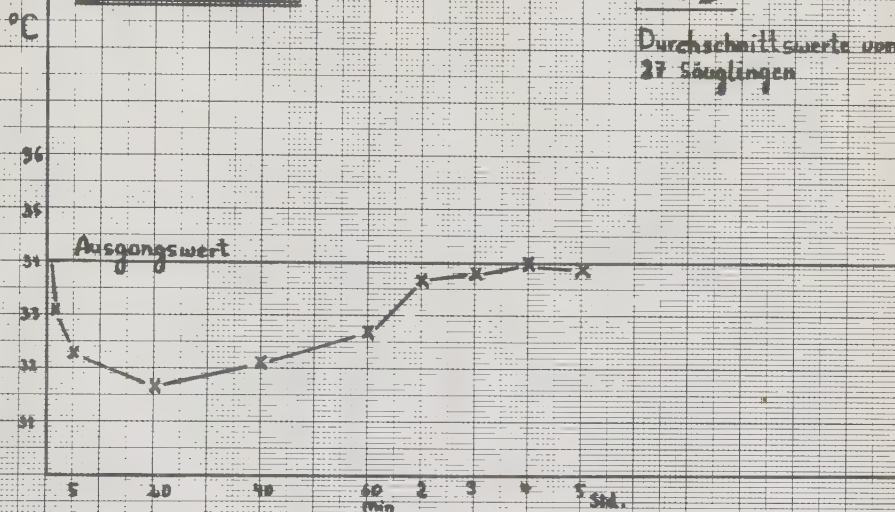




Otrivin 0.005%

Kurve XI

Durchschnittswerte von
27 Säuglingen



Herrn Priv.Do. Dr. B i e s a l s k i
danke ich für die Überlassung des Themas
und die Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit.

Soenso danke ich Herrn Prof. Dr. L e i c h e r,
Herrn Prof. Dr. K e l l e r und Herrn
Chefarzt Dr. R e i m o l d, an deren Kliniken
ich die Untersuchungen vornehmen durfte.

Ich habe die Dissertation mit dem Titel

"Die Behandlung des Säuglingsschnupfens mit abschwellenden Nasenmitteln (Thermoelektrische Untersuchungen)"

selbständig angefertigt; ich habe außer den im Schrifttumsverzeichnis angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren benutzt und alle Stellen, die aus dem Schrifttum entnommen sind, nach der Fundstelle unter Angabe von Titel, Auflage und Erscheinungsjahr, Band und Seite des Werkes kenntlich gemacht.

Katharina Herquardt

Lebenslauf

Am 24. Oktober 1935 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Martin Marquardt und dessen Ehefrau Gertrude geborene Brednich in Budenheim bei Mainz geboren.

Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Budenheim und von 1946 bis 1955 die Maria Ward-Schule in Mainz. Vom Sommersemester 1955 bis zum Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Universität in Mainz Medizin.

Ich bestand im Frühjahr 1955 die Reifeprüfung, im Herbst 1956 die Ergänzungsprüfung im Lateinischen und im Herbst 1957 die ärztliche Vorprüfung. Zur Zeit lege ich das medizinische Staatsexamen ab.

Katharina Marquardt

Mainz, 15. Juni 1961.

